

WIRKSTOFF-KOMBINATIONEN UND THERAPIEN ZUR BEKÄMPFUNG DES  
ALKOHOLMISSBRAUCHES

**BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG**

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen, die 3-Desoxypeganin und/oder Mecamylamin enthalten. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung dieser Wirkstoffkombination zur Therapie des gesundheitsschädlichen Alkoholkonsums sowie der Alkoholabhängigkeit.

**PROBLEMSTELLUNG**

Von den zahlreichen psychotropen Substanzen mit Missbrauchspotential ist Ethanol (im allgemeinen Sprachgebrauch als „Alkohol“ bezeichnet) die älteste, am weitesten verbreitete und in ihren gesundheitlichen, sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen bei weitem bedeutsamste. In Deutschland geht man von etwa 1,6 Millionen klinisch Alkoholabhängigen und 2,7 Millionen Personen mit medizinisch schädlichem Alkoholkonsum aus. Etwa 5 Millionen Personen müssen als alkoholgefährdet gelten. Etwa 40.000 Menschen, darunter keineswegs nur klinisch Alkoholabhängige, sondern auch Personen mit risikoreichem Alkoholkonsum über lange Zeiträume, sterben jährlich an den direkten Folgen des Alkoholkonsums. Bezeichnenderweise bleibt die Zahl dieser Todesfälle sowie der Alkohol-Entzugstherapien in den westlichen Industriestaaten im wesentlichen konstant, obwohl der Gesamtkonsum von Alkohol seit Jahren kontinuierlich sinkt. Dies lässt den Schluss zu, dass diese Abnahme des Gesamtalkoholkonsums in erster Linie auf Konsumeinschränkung bzw. Verzicht breiter Schichten von schon bisher relativ gesundheitsbewussten Konsumenten zurückzuführen ist, während sich die

Verbreitung risikoreichen bzw. schädlichen Alkoholkonsums kaum verändert.

Es stellt sich somit die Aufgabe, die Reduktion des risikoreichen bzw. schädlichen Alkoholkonsums - auch und insbesondere solchen Konsumverhaltens, das noch nicht mit klinischer Abhängigkeit verbunden ist - pharmakologisch zu unterstützen.

#### STAND DER WISSENSCHAFT UND TECHNIK

Zur medikamentösen Therapie des Alkoholmissbrauches sind derzeit in europäischen Staaten und/oder in den Vereinigten Staaten von Amerika fünf Präparate zugelassen. Von diesen übt das am längsten in Verwendung befindliche Bis(diethylthiocarbamoyl)disulfid (Disulfiram, Antabus®) lediglich eine aversive Wirkung aus, die das eigentliche Alkoholverlangen nicht beeinflusst. Während Tiapride, ein an den Rezeptor-Subtypen D2 und D3 wirkender Antagonist des Dopamins, wenig praktische Bedeutung erlangt hat, werden der Opiatrezeptor-Antagonist Naltrexon (ReVia®, DuPont; Trexan®) und das auf komplexe Weise antielexzitatorisch wirkende Acamprosat (N-Acetylhomotaurinat; Campral®, Merck AG; Aotal®), welches auch noradrenerge und dopaminerige Reizleitungswege beeinflusst, nach erfolgtem Akutentzug in weit größerem Umfang verwendet, um Rückfälle in den Alkoholmissbrauch zu verhindern. Seit kurzem steht in einigen europäischen Ländern auch das antielexzitatorisch wirkende Gamma-Hydroxybutyrat (z.B. Alcover®, Gerot Pharmazeutika) zur Verfügung. Naltrexon und Gamma-Hydroxybutyrat rufen jedoch erhebliche, die Compliance mit der Therapie beeinträchtigende gastrointestinale und psychomotorische Nebenwirkungen hervor. Naltrexon ist zudem durch eine geringe orale Bioverfügbarkeit (ca. 5% der eingenommenen Menge werden wirksam) gekennzeichnet und

überdies hepatotoxisch, während Gamma-Hydroxybutyrat selbst über Suchtpotential verfügt.

Die langfristigen Erfolge sämtlicher hier angeführten Pharmaka sind jedoch insgesamt als sehr beschränkt zu bezeichnen, da sie bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten nur marginale Verzögerungen des Rückfalles nach Entzug bzw. eine klinisch geringfügige Reduktion der getrunkenen Alkoholmenge bewirken. Die Tatsache, dass durchschnittlich nur ca. 30% aller Patienten ein Jahr nach der Entzugsbehandlung noch abstinenter sind, ist durch diese Medikamente nicht nachhaltig beeinflusst worden.

Die Therapie der frühen Stadien einer oft Jahrzehnte überspannenden Entwicklung zur klinischen Alkoholabhängigkeit (ICD-10 Code F10.2 der World Health Organization, WHO) und insbesondere der noch nicht mit klinischer Abhängigkeit, wohl aber mit hohem physischem und psychiatrischem Schadenspotential verbundene, medizinisch schädliche Genuss von Alkohol (ICD-10 Code F 10.1) würde zudem besonders nebenwirkungsarme Medikamente erfordern, da bei den so genannten „Social Drinkers“ angesichts des noch geringen Leidensdruckes kaum Einsicht in die Problematik des Trinkverhaltens und daher wenig Bereitschaft zum Ertragen solcher Nebenwirkungen besteht.

Alkohol teilt mit allen anderen suchterzeugenden Substanzen die Fähigkeit, dopaminerge Neuronen im mesolimbischen System, welches einen zentralen Bestandteil des Genusses und Befriedigung vermittelnden „Reward System“ im Gehirn darstellt, aktivieren zu können. Eine dopaminerge Therapie kann entweder direkt (durch Dopaminrezeptor-Agonisten wie Lisurid oder Bromocriptin), oder aber indirekt durch Erhöhung der im synaptischen Spalt lokal verfügbaren Dopamin-Konzentration (etwa durch Hemmung des Abbaues der Neurotransmitter durch Monoaminoxidasen) erfolgen.

Die Pharmakologie des Alkohols ist jedoch kompliziert, was auch in der oben beschriebenen Vielfalt der Therapieansätze zum Ausdruck kommt. Nach heutiger Einschätzung sind die einerseits sedierenden, andererseits euphorisierenden und die kognitive und motorische Koordination beeinträchtigenden Effekte des Alkohols auf die Tatsache zurückzuführen, dass Ethanol Wechselwirkungen mit den Protein-Untereinheiten vieler neuronaler Rezeptoren zeigt, und damit deren Funktion moduliert. Rezeptoren, die Ionenkanäle darstellen, sind davon besonders betroffen, und zwar bereits in Konzentrationen, die noch bei weitem zu niedrig sind um neuronale Membranstrukturen nachhaltig zu stören.

Eine noch wenig beachtete Sonderstellung in der Alkoholismustherapie nehmen Modulatoren der cholinergen Neurotransmission ein, wozu insbesondere Cholinesterase-inhibitoren zählen. Einerseits können cholinerge wirksame Arzneimittel die durch alkoholbedingte Schädigung der cholinergen Leitungsbahnen beeinträchtigte Kognition verbessern und so die Problemeinsicht erhöhen. Andererseits können cholinerge Therapien jedoch auch eine unmittelbare, nicht kognitiv bedingte Verringerung des Verlangens nach Alkohol bewirken. Nach heutigem Erkenntnisstand wird dies durch die neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) vermittelt, die sich nicht nur auf cholinergen, sondern auch auf dopaminergen Neuronen im mesolimbischen System befinden. Diese Rezeptoren werden durch Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration stimuliert und schütten daraufhin verstärkt Dopamin aus. Damit simulieren sie die durch Alkohol bewirkte Dopaminausschüttung, jedoch ohne dessen Effekte auf andere Rezeptoren auszuüben und ohne extrem hohe Dopaminkonzentrationen zu bewirken, so dass kein maßgebliches Suchtverhalten induziert wird. Dieser therapeutische Ansatz lässt sich im weiteren Sinne als partielle Substitutionstherapie bezeichnen.

Desoxygenin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin) ist ein Cholinesteraseinhibitor, der in pharmakologisch relevanten Konzentrationen nicht an nAChR bindet und zusätzlich Monoaminoxidase A (nicht aber Monoaminoxidase B) inhibiert. Diese Substanz eignet sich ebenfalls hervorragend zur Therapie des Alkoholmissbrauches, wie es DE 199 06 974 und die davon abgeleiteten Schriften WO 00/48600 und EP 1 154 776 beschreiben.

Einen der partiellen Substitutionstherapie völlig entgegen gesetzten Ansatz stellt die Therapie des Substanzkonsums durch Blockade der von der jeweiligen agonistisch wirken Drogen aktivierten Rezeptorsysteme dar, wobei jedoch bei bestehender Substanzabhängigkeit Entzugserscheinungen ausgelöst werden können und daher eine hohe Wahrscheinlichkeit des Rückfalls in den Substanzkonsum besteht. Dies gilt beispielsweise für die Therapie des Nikotinabusus durch Blockade von nAChR mittels Mecamylamin (N-(2,2,3-tetramethyl-bicyclo[2.2.1.]heptan-2-amin)).

Dieses racemische Gemisch aus den optischen Isomeren exo-S(+) und exo-R(-)-Mecamylamin ist ein zu fast 100% oral bioverfügbarer, zentralgängiger, nicht subtypspezifischer und nicht kompetitiver Antagonist an neuronalen nAChR, der 1956 in den USA unter den Markennamen Inversene® bzw. Inversine® als Antihypertonikum in die Therapie eingeführt wurde. Die beiden Stereoisomere zeigen an den einzelnen nAChR-Subtypen differenziertes, aber im wesentlichen vergleichbares Verhalten, wobei das exo-S(+) Isomer eine gewisse Selektivität für neuronale nAChR aufweist und damit verringerte periphere Nebenwirkungen, insbesondere auf die Muskulatur, haben könnte. Da Mecamylamin bei den in der Behandlung der essentiellen Hypertonie wirksamen Dosen von mindestens 25 mg/Tag eine weitgehende Blockade des parasympathischen Nervensystems bewirkt und dadurch zu einer Fülle von entsprechenden Nebenwirkungen führt, wurde es seit 1977 nur mehr in Ausnahmefällen angewandt. Im Jahre

2000 wurde Mecamylamin zur experimentellen Therapie bestimmter neuropsychiatrischer Erkrankungen wieder in den USA eingeführt.

In US 6 083 962 werden Kombinationen von jeweils spezifischen Antagonisten mit den an den jeweils entsprechenden Rezeptoren als Agonisten wirkenden Substanzen mit Abususpotential beansprucht, insbesondere Kombinationen von Mecamylamin mit Nikotin zur Therapie des Nikotinabusus. Dies basiert auf der Überlegung, man könne durch Verabreichung von Nikotin in pharmakologisch geeigneter, nicht suchterzeugender Form (mittels einer insbesondere transdermalen Darreichungsform, die eine gleichmäßige und kontrollierte Freisetzung bewirkt) einen Teil der nAChR aktivieren und damit das primäre Verlangen nach Nikotin stillen, jedoch dessen fortgesetzten Konsum durch Blockierung der übrigen nAChR mittels gleichzeitig verabreichtem Mecamylamin verhindern. Tatsächlich ließ sich in einer Pilotstudie eine synergistische Wirkung einer solchen fixen Wirkstoff-Kombination zeigen, die sich durch eine vor Beendigung des Rauchens erfolgte alleinige Gabe von Mecamylamin noch verstärken ließ (*Drug Dev Res* 1996; 38: 243-56; *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6(3): 331-43). Nach den 1998 berichteten Ergebnissen dreier Phase III - Studien hatte sich jedoch eine transdermal verabreichte fixe Wirkstoff-Kombination als dem Nikotinpflaster nicht überlegen erwiesen. Alkoholabusus wird dagegen in keinem der genannten Dokumente angesprochen.

Blomqvist et al lehren in *Eur J Pharmacol* 1993; 249(2): 207-13 und *Eur J Pharmacol* 1997; 334(2-3): 149-56, daß Mecamylamin den alkoholinduzierten Anstieg der extrazellulären Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens der Ratte vollständig blockiert, jedoch ohne das physiologisch wichtige basale Niveau der Dopaminausschüttung zu beeinträchtigen. Es handelt sich somit um eine Blockade der dopaminergen Komponente der

Alkoholwirkung, die von den Autoren in Zusammenhang mit den oben beschriebenen Grundlagen als eine durch nAChR vermittelte indirekte Wirkung gesehen wird. Des weiteren wird unter Bezugnahme auf diese Arbeiten als theoretische Grundlage in *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 326-31 ein Versuch an gesunden Probanden, die keinen Alkohol- oder Nikotinabusus betrieben, beschrieben. In dieser Studie reduzierte Mecamylamin, das zwei Stunden vor dem Konsum alkoholischer Getränke verabreicht wurde, die zentral stimulierende psychotrope Wirkung und vermutlich auch die Pharmakokinetik des Alkohols. In keiner dieser drei Arbeiten wird die Kombination und/oder gleichzeitige Verabreichung von Mecamylamin mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen erwähnt, insbesondere nicht mit Cholinesteraseinhibitoren oder nikotinischen Agonisten.

In den Offenlegungsschriften WO 00/35279 und WO 00/35280 werden die beiden Isomere des Mecamylamins für die Therapie einer Vielzahl von medizinisch behandlungsbedürftigen Zuständen, darunter Alkoholabusus, beansprucht. Jedoch werden zu dieser Option weder biologische Daten angeführt noch Kombinationen mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen zu diesem therapeutischen Zweck auch nur erwähnt.

#### GEGENSTAND DER ERFINDUNG

Nach dem oben beschriebenen Stand der Wissenschaft, insbesondere der Tatsache, dass die Pharmakologie des Alkoholabusus weit komplexer ist als die Suchtwirkung des Nikotins, war es für den Fachmann keinesfalls anzunehmen, dass Desoxypeganin, eine durch die Erhöhung der zentralen Acetylcholinkonzentration indirekt auf nAChR agonistisch wirkende Substanz, eine synergistische Wirksamkeit mit Mecamylamin (einem direkten Inhibitor von nAChR) hinsichtlich der Reduktion von Alkoholkonsum und

Alkoholpräferenz im Vergleich zu nicht alkoholischen Getränken bewirken sollte. Überraschenderweise ist jedoch genau das der Fall.

Gegenstand der Erfindung ist somit die kombinierte Verwendung von Desoxypeganin und Mecamylamin zur Verringerung des Alkoholkonsums. Die Behandlung kann entweder durch gleichzeitige Verabreichung der beiden Wirkstoffe erfolgen, oder durch eine alleinige Verabreichung von Mecamylamin, unmittelbar gefolgt von einer erfindungsgemäßen Kombination der Wirkstoffe.

Beispiel 1:

Verringerung des Alkoholkonsums und der Alkoholpräferenz von alkoholpräferenten Ratten

Der in Finnland gezüchtete Rattenstamm „AA“ weist eine genetisch determinierte Präferenz für Alkohol auf, d.h. die Tiere bevorzugen auch ohne Vorbehandlung mit Alkohol bei freier Wahl alkoholhaltige Flüssigkeiten gegenüber alkoholfreien zur Stillung ihres Flüssigkeitsbedarfes. Dieser Stamm wurde daher in zahlreichen Studien zur Pharmakologie des Alkohols verwendet und ist ausgezeichnet charakterisiert.

Weibliche AA-Ratten (auf Alkoholpräferenz getestet und zur Verfügung gestellt vom Public Health Institute in Helsinki) wurden einzeln mit freiem Zugang zu Standardfutter (Altromin 1324 Granulat) gehalten, wobei die Umgebungstemperatur 24 +/- 1 °C und der Licht/Dunkelwechsel 12/12 Stunden betrug (Dunkelperiode von 18-6 Uhr). Jeder Käfig enthielt zwei identische Trinkgefäße, von denen eines reines Wasser und das andere wässriges Ethanol (10% v/v) enthielt. Die Tiere erhielten während der 12-stündigen Dunkelphase Zugang zu den Gefäßen und konnten während dieser Zeit zwischen beiden Lösungen frei wählen. Um eine

Gewöhnung an eine bestimmte Position im Käfig zu verhindern, wurden die Positionen der Flaschen täglich verändert. Vor Beginn der Versuche wurde den Tieren eine Eingewöhnungsphase gewährt, bis ein weitgehend konstanter Alkohol- und Wasserverbrauch gewährleistet war.

Desoxyypeganin Hydrochlorid (nachfolgend als „DOP“ bezeichnet) wurde vom Institut für Pharmakologie der Pflanzen (Taschkent, Usbekistan) bezogen und von der Firma LTS Lohmann Therapie-Systeme (Andernach, Deutschland) nach Prüfung auf Identität und Reinheit zur Verfügung gestellt. Mecamylamin wurde als kommerzielles Präparat von der Sigma-Aldrich GmbH (München) bezogen.

Die Behandlung der Versuchstiere wurde stets unmittelbar vor Beginn der Dunkelperiode vorgenommen. Mecamylamin wurde in 0,9% wässriger Kochsalzlösung gelöst und in einem Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht mittels intraperitonealer Injektion verabreicht. DOP wurde als wässrige Lösung in einem Volumen von 10 ml/kg mittels Schlundsonde appliziert. Bei Kombinationsbehandlungen erfolgten diese Verabreichungen innerhalb eines Zeitraumes von weniger als 10 Minuten. Vor und nach den Behandlungstagen wurden stets mindestens zwei behandlungsfreie Tage zwischengeschaltet.

Erfasst wurden die Parameter Alkoholverbrauch, Wasserverbrauch und Futterverbrauch (jeweils in Gramm) sowie die Alkoholpräferenz, errechnet mittels der Formel:

$$\text{Alkoholpräferenz in \%} = \frac{(\text{Verbrauch alkoholhaltiger Trinklösung} \times 100)}{(\text{gesamter Flüssigkeitsverbrauch})}$$

Die Zielparameter wurden jeweils während der 12 Stunden der auf die Behandlung folgenden Dunkelperiode verfolgt, wobei Zwischenergebnisse nach den ersten 4 Stunden und Endergebnisse nach 12 Stunden erfasst wurden. Die statistische

Auswertung der Versuchsdaten wurde mit dem t-Test für abhängige Werte vorgenommen. Die Ergebnisse hinsichtlich Alkoholverbrauch und Alkoholpräferenz sind in den Figuren 1 und 2 sowie in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Synergie zwischen Desoxopeganin p.o. (DOP) und Mecamylamin i.p. (Mec) in der Verringerung der Alkoholpräferenz weiblicher AA-Ratten

		ALKOHOLPRÄFERENZ (%)		
BEHANDLUNG		Nach 4 Stunden	Nach 8 Stunden	Gesamt
Versuch 1	DOP 20 mg/kg	57,4 ± 7,1	82,0 ± 4,0	70,5 ± 4,5
	DOP 20 mg/kg + Mec 1,0 mg/kg	43,3 ± 6,5 *)	66,9 ± 5,7 *)	69,4 ± 5,8 *)
Versuch 2	DOP 20 mg/kg	55,6 ± 7,6	88,0 ± 2,1	72,7 ± 4,3
	Mec 1 mg/kg	85,3 ± 4,2	87,8 ± 3,1	86,3 ± 2,6
	DOP 20 mg/kg + Mec 1,5 mg/kg	47,2 ± 8,2	76,5 ± 6,3	66,6 ± 6,8
	DOP 20 mg/kg + Mec 1,0 mg/kg	47,7 ± 10,1	71,7 ± 6,5 *)	61,1 ± 6,5 *)
	DOP 20 mg/kg + Mec 0,75 mg/kg	54,8 ± 7,7	79,6 ± 5,8	71,6 ± 5,3
	DOP 20 mg/kg + Mec 0,5 mg/kg	59,6 ± 7,3	80,9 ± 4,2	72,8 ± 4,1

\*) Unterschied signifikant ( $p<0,05$ ) im Vergleich zu DOP 20 mg/kg im jeweiligen Versuch

Bei peroraler Gabe von 20 mg/kg p.o. reduzierte DOP Alkoholverbrauch und Alkoholpräferenz, vorzugsweise innerhalb der ersten vier Stunden nach der Verabreichung. Mecamylamin (1 mg/kg i.p.) hatte allein gegeben keinen Einfluss, potenzierte jedoch die Wirkung des DOP auf beide Parameter. Niedrigere Dosierungen von Mecamylamin (0,5 bzw. 0,75 mg/kg i.p.) waren in Hinblick auf Alkohol wirkungslos, während der potenzierende Effekt durch Erhöhung der Mecamylamin-Dosierung auf 1,5 mg/kg i.p. nicht weiter zu steigern war (Tabellen 1 und 2).

Tabelle 2: Synergie zwischen Desoxypeganin p.o. (DOP) und Mecamylamin i.p. (Mec) in der Verringerung des Verbrauches 10%iger wässriger Ethanollösung durch weibliche AA-Ratten.

		VERBRAUCHTE ALKOHOLLÖSUNG (Gramm)		
BEHANDLUNG		Nach 4 Stunden	Nach 8 Stunden	Gesamt
Versuch 1	DOP 20 mg/kg	5,2 ± 0,6	10,2 ± 0,6	15,4 ± 1,1
	DOP 20 mg/kg + Mec 1,0 mg/kg	2,3 ± 0,3 **)	7,9 ± 0,07 **)	10,2 ± 0,9 **)
Versuch 2	DOP 20 mg/kg	5,8 ± 0,6	10,7 ± 0,5	16,6 ± 0,6
	Mec 1 mg/kg	5,4 ± 0,5	10,1 ± 0,4	15,5 ± 0,5
	DOP 20 mg/kg + Mec 1,5 mg/kg	2,6 ± 0,4 **)	8,5 ± 0,7 **)	11,1 ± 1,0 *)
	DOP 20 mg/kg + Mec 1,0 mg/kg	2,8 ± 0,5 **)	7,6 ± 0,8 **)	10,4 ± 1,0 **)
	DOP 20 mg/kg + Mec 0,75 mg/kg	3,4 ± 0,6	10,6 ± 1,1	14,1 ± 1,2
	DOP 20 mg/kg + Mec 0,5 mg/kg	3,7 ± 0,5	9,9 ± 0,6	13,6 ± 0,6

\*\*) Unterschied hoch signifikant ( $p<0,01$  oder  $p<0,001$ ) im Vergleich zu DOP 20 mg/kg im jeweiligen Versuch

#### ERFINDUNGSGEMÄSSE DARREICHUNGS- UND BEHANDLUNGSFORMEN

Die erfundungsgemäße Darreichung kann entweder in Form eines einzelnen Arzneimittels mit einer fixen Kombination beider Wirkstoffe erfolgen, oder aber durch deren Verabreichung in getrennten Darreichungsformen.

Erfundungsgemäß kann die Darreichung von Desoxypeganin-HCl oral in Form von Tabletten oder Kapseln erfolgen, wobei die Tagesdosis 50 bis 750 mg betragen kann und eine Tagesdosis von 100 bis 400 mg bevorzugt wird, die auf eine beliebige Anzahl von Einzeldosen aufgeteilt werden kann. Des weiteren sind Desoxypeganin enthaltende transdermale therapeutischen Systeme sowie orale und parenterale Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung, wie sie in DE-199 06 974 und den davon abgeleiteten Schriften WO 00/48600 und EP-1 154 776

beansprucht werden, einsetzbar; wobei die bevorzugte Tagesdosis 50 - 250 mg beträgt und bevorzugt in einer einzigen Dosis gegeben wird.

Erfnungsgemäß kann die Darreichung von Mecamylamin oral erfolgen, beispielsweise in Form des Präparates Inversin™ (Targacept, Inc., USA; Tabletten enthaltend 2,5 mg racemisches Mecamylamin hydrochlorid), wobei die Tagesdosis 2,5 - 20 mg betragen kann und eine Tagesdosis von 2,5 - 7,5 mg bevorzugt wird. Ebenso sind nach dem üblichen galenischen Methoden formulierte transdermale Systeme oder orale Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung einsetzbar, wobei die Tagesdosis 0,5 - 10 mg beträgt und bevorzugt in einer einzigen Dosis gegeben wird.

Erfnungsgemäß kann die Darreichung von Desoxypeganin und Mecamylamin auch in Form von Arzneimitteln erfolgen, die feste Kombinationen der beiden Wirkstoffe enthalten, wobei diese je nach Art der Darreichung so gestaltet sind, dass die Tagesdosis des Desoxypeganins 50 bis 750 mg und die des Mecamylamins 0,5 - 20 mg betragen kann.

Es versteht sich für den Fachmann von selbst, dass diese Aufzählung nur beispielhaft ist und die Verwendung bekannter Abkömmlinge der oben angeführten Verbindungen in keiner Weise ausschließt. So können beispielsweise anstelle des Hydrochlorid-Salzes des Desoxypeganins auch dessen andere physiologisch verträglichen Salze bzw. Additionsverbindungen und für bestimmte Darreichungsformen auch die freie Base verwendet werden, insbesondere für transdermale Formulierungen. In gleicher Weise sind anstelle von Desoxypeganin auch iesssen in der Literatur beschriebene Derivate zu verstehen, insoweit diese Cholinesterase-Hemmstoffe sind. Dazu zählen das in *Synthetic Communs.* 25(4), 569-572 (1995) beschriebene 7-Bromodesoxypeganin, die in *Drug Des. Disc.* 14, 1-14 (1996) beschriebenen 7-Halo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganine 7-

Bromo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Chloro-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Fluoro-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin und 7-Jodo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin sowie die in *Ind. J. Chem.* 24B, 789-790 (1985) beschriebenen Derivative des Desoxypeganins, wobei zu beachten ist, dass vor allem in der älteren Literatur auf Desoxypeganin häufig unter dem Namen Desoxyvasicin Bezug genommen wird.

Im Falle des Mecamylamins ist nicht nur das z.B. unter dem Namen Inversine handelsübliche Racemat, sondern auch jedes der beiden in WO 00/35279 und WO 00/35280 beschriebenen Isomere, auch in Form der jeweiligen pharmazeutisch akzeptablen Salze und Additionsverbindungen, zur Herstellung erfindungsgemäßer Darreichungsformen verwendbar. Unter dem Begriff „Salze“ sind in vorrangiger, aber nicht ausschließender Weise die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Halogenwasserstoffsäuren und mit einfachen organischen Säuren, wie Weinsäure (Tartrate), Bernsteinsäure (Succinate), Maleinsäure (Maleate) usw. zu verstehen.

Des weiteren kann in erfindungsgemäßer Weise der oben beschriebenen Behandlung mit Kombinationen von Desoxypeganin und Mecamylamin eine ausschließlich mit racemischem Mecamylamin oder seinen einzelnen Isomeren erfolgende Vorbehandlung voran gehen, die mit Tagesdosen zwischen 0,5 und 20 mg durchgeführt wird und zwischen einem Tag und fünf Tagen dauern kann.

Die Arzneiformen, welche gemäß vorliegender Erfindung zur Verabreichung einer Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate verwendet werden, können einen oder mehrere folgender Zusatzstoffe enthalten:

- Antioxydantien, Synergisten, Stabilisatoren;
- Konservierungsmittel;

- Geschmackskorrigentien;
- Färbemittel;
- Lösemittel, Lösungsvermittler;
- Tenside (Emulgatoren, Solubilisatoren, Benetzer, Entschäumer);
- Viskositäts- und Konsistenzbeeinflusser, Gelbildner;
- Resorptionsbeschleuniger;
- Adsorptionsmittel, Feuchthaltemittel, Gleitmittel;
- Zerfalls- und Lösungsbeeinflusser, Füllmittel (Streckmittel), Peptisatoren;
- Freisetzungsvorzögerer.

Diese Aufzählung ist nicht abschließend; die in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Die Verabreichung einer Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate kann oral oder parenteral erfolgen. Für die orale Verabreichung können Arzneimittel in bekannten Darreichungsformen, wie Tabletten, Dragees oder Pastillen, hergestellt werden. Daneben kommen auch flüssige oder halbflüssige Darreichungsformen in Betracht, wobei der Wirkstoff als Lösung oder Suspension vorliegt. Als Löse- oder Suspendierungsmittel können Wasser, wässrige Medien oder pharmakologisch unbedenkliche Öle (vegetabilische oder Mineralöle) verwendet werden.

Vorzugsweise sind die eine Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate enthaltenden Arzneimittel als Depot-Arzneimittel formuliert, welche in der Lage sind, diese Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise an den Organismus abzugeben.

Darüber hinaus kann die Verabreichung einer Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate nach der Erfindung auch auf parenteralem Wege erfolgen. Hierzu können transdermale oder transmucosale Darreichungsformen besonders vorteilhaft für die erfindungsgemäße Verabreichung einer Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate verwendet werden, insbesondere klebende transdermale therapeutische Systeme (Wirkstoffpflaster). Diese ermöglichen es, den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise über die Haut an den zu behandelnden Patienten abzugeben.

Ein weiterer Vorteil ist, dass eine missbräuchliche Verwendung bei parenteralen Applikationsformen weniger leicht möglich ist als bei oralen Darreichungsformen. Durch die vorgegebene Wirkstoff-Freisetzungsfäche und die vorbestimmte Freisetzungsrage kann eine Überdosierung seitens des Patienten weitgehend ausgeschlossen werden. Außerdem sind transdermale Darreichungsformen aufgrund weiterer Eigenschaften sehr vorteilhaft, z. B. Vermeidung des First-Pass-Effektes oder eine bessere, gleichmäßige Steuerung des Blutspiegels.

Derartige transdermale, eine Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate enthaltende Systeme weisen üblicherweise eine wirkstoffhaltige, haftklebende Polymermatrix auf, die auf der hautfernen Seite von einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht bedeckt ist, und deren klebende, wirkstoffabgebende Oberfläche vor der Applikation mit einer ablösbarer Schutzschicht bedeckt ist. Die

Herstellung solcher Systeme und die dabei verwendbaren Grundstoffe und Hilfsstoffe sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt; beispielsweise wird der Aufbau solcher transdermalen therapeutischen Systeme in den deutschen Patenten DE 33 15 272 und DE 38 43 239 oder in den US-Patenten 4 769 028, 5,089 267, 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934 und 4 031 894 beschrieben.

Als alternative Ausführungsformen transdermaler therapeutischer Systeme in Pflasterform für die Verabreichung der erfindungsgemäßen Wirkstoff-Kombination können so genannte Reservoirsysteme in Betracht kommen, bei denen die Wirkstoffe in einem zumindest hautseitig aus einer für die Wirkstoffe durchlässigen Membran bestehenden Beutel vorliegen.

Die erfindungsgemäße Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate kann bei der Therapie des gesundheitsschädlichen Alkoholkonsums sowie der Alkoholabhängigkeit verwendet werden, um den Konsum des Alkohols zu verringern.

Die erfindungsgemäße Kombination von 3-Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate mit Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate kann zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie des Alkoholmissbrauchs und/oder der Alkoholabhängigkeit verwendet werden, insbesondere um den Konsum des Alkohols zu verringern.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Wirkstoff-Kombination bestehend aus Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate und Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung des Alkoholmissbrauchs und/oder der Alkoholabhängigkeit.
2. Wirkstoff-Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch akzeptable Derivat des Desoxypeganins aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Desoxypeganin-Hydrochlorid, 7-Bromodesoxypeganin, 7-Bromo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Chloro-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Fluoro-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin und 7-Jodo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin besteht.
3. Wirkstoff-Kombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch akzeptable Derivat des Mecamlyamins aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus den Salzen des Mecamylamins mit Halogenwasserstoffsäuren oder einfachen organischen Säuren, wie Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure und dergleichen besteht.
4. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Mecamylamin in Form des racemischen Gemisches seiner beiden Stereoisomere oder in Form eines seiner beiden Stereoisomere vorliegt.
5. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form einer gemeinsamen Darreichungsform für Desoxypeganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate und

Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate vorliegt.

6. Wirkstoff-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von separaten Darreichungsformen für Desoxypheganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate und Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate vorliegt.

7. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form einer oral oder parenteral, vorzugsweise transdermal zu verreichender Darreichungsform vorliegt.

8. Wirkstoff-Kombination nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Arzneiform vorliegt, die eine Depotwirkung aufweist.

9. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Tagesdosis Desoxypheganin oder eines seines pharmazeutisch akzeptablen Salzen bei einer oral zu verreichenden Darreichungsform 50 bis 750 mg, vorzugsweise 100 bis 400 mg beträgt.

10. Wirkstoff-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Tagesdosis Tagesdosis Desoxypheganin oder eines seines pharmazeutisch akzeptablen Salzen bei einer transdermal zu verreichende Darreichungsform 50 bis 250 mg beträgt.

11. Wirkstoff-Kombination nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Tagesdosis Mecamylamin bei einer oral zu verreichenden Darreichungsform 2,5 bis 20 mg, vorzugsweise 2,5 bis 7,5 mg beträgt.

12. Wirkstoff-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Tagesdosis Mecamylamin bei einer Darreichungsform mit verzögerter Freisetzung 0,5 bis 10 mg beträgt.

13. Verwendung einer Wirkstoff-Kombination gemäß einem der vorangehenden Ansprüche zur Behandlung des Alkoholmissbrauchs und/oder der Alkoholabhängigkeit.

14. Verfahren zur Behandlung des Alkoholmissbrauchs und/oder der Alkoholabhängigkeit, gekennzeichnet durch die Verabreichung einer Wirkstoff-Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Verabreichung der Wirkstoff-Kombination eine Vorbehandlung mit Mecamylamin voran geht.

Zusammenfassung

Eine Wirkstoff-Kombination besteht aus Desoxypheganin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate und Mecamylamin oder einem seiner pharmazeutisch akzeptablen Derivate und dient zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung des Alkoholmissbrauchs und/oder der Alkoholabhängigkeit.

10/554350

1/2

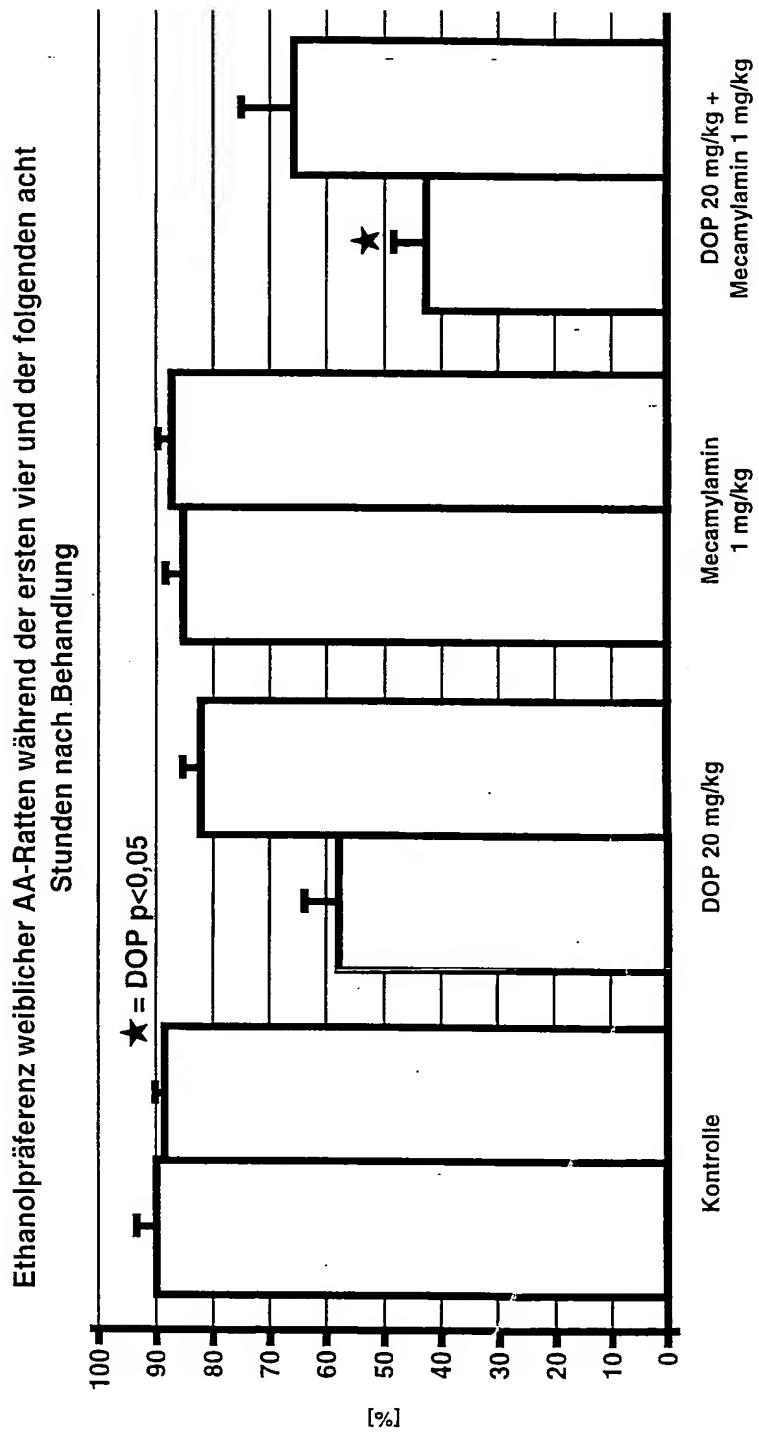
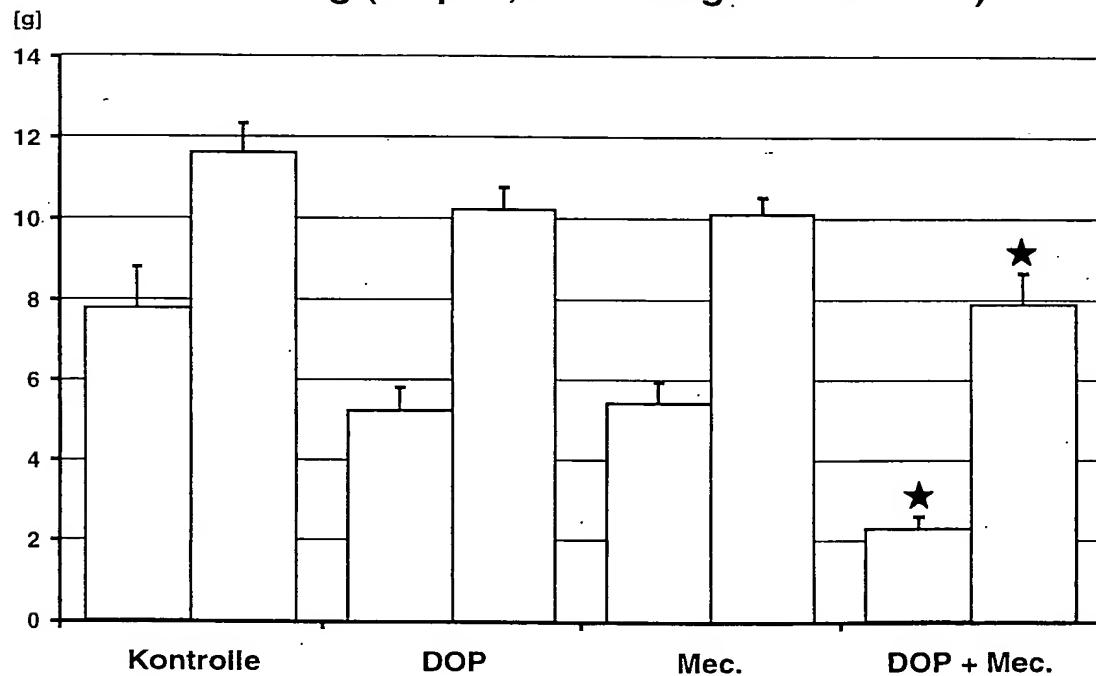


FIG. 1

2/2

Ethanolverbrauch weiblicher AA-Ratten 4h und 8h nach Behandlung (★: p<0,05 im Vergleich zu DOP)



Kontrolle = Behandlung ohne Aktivsubstanz  
DOP = Desoxypheganin 20 mg/kg p.o.  
Mec. = Mecamylamin 1 mg/kg i.p.  
DOP + Mec. = Desoxypheganin 20 mg/kg p.o. + Mecamylamin 1 mg/kg i.p.

**FIG. 2**